













Blagonravova O.L.  0000-0002-1587-3256
Osipova E.U.  0000-0002-1873-3486
Ponomareva N.I.  0000-0003-4532-6613
Purbueva B.B.  0000-0003-3698-4462
Burya A.E.  0000-0003-4170-7152
Konstantinova V.V.  0000-0002-2652-8642

Filina O.A.  0000-0002-2136-3287
Machneva E.B.  0000-0003-2395-4045
Olkhova L.V.  0000-0002-7531-6443
Mezentseva A.V.  0000-0003-3211-6158
Antoshin M.M.  0000 0002 6129 2647
Sidorova N.V.  0000-0003-3797-5808

Литература

1. Fisher SA, Cutler A, Doree C, Brunskill SJ, Stanworth SJ, Navarrete C, Girdlestone J. Mesenchymal stromal cells as treatment or prophylaxis for acute or chronic graft-versus-host disease in haematopoietic stem cell transplant (HSCT) recipients with a haematological condition. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2019; 1: CD009768. doi: 10.1002/14651858.CD009768.pub2.

2. Munneke J, Spruit MJ, Cornelissen AS, van Hooven V, Voermans C, Hazenberg MD. The potential of mesenchymal stromal cells as treatment for severe steroid-refractory acute graft-versus-host disease: a critical review of the literature. *Transplantation.* 2016; 100 (11): 2309–2314.

3. Krasowska-Kwiecien A, Gozdzik J, Jarocha D, Wozniak M, Czogala W, Wiecha O, Skoczen S, Duzniowska A, Majka M. Mesenchymal stem cells as a salvage treatment for severe refractory graft-vs-host disease in children after bone marrow transplantation. *Transplantation Proceedings.* 2019; 51 (3): 880–889.

4. Schmelzer E, McKeel DT, C Gerlach JC. Characterization of Human Mesenchymal stem cells from different tissues and their membrane encasement for prospective transplantation

therapies. *BioMed. Research International.* 2019; 2019: Article ID 6376271: 13.

5. Владимирская Е. Механизмы кроветворения в норме и при онкогематологических заболеваниях. *Лар. Lambert Academic Publishing, Beau Bassin,* 2018: 130–132.

6. Zhao K, Lou R, Huang F, Peng Y, Jiang Z, Huang K, Wu X, Zhang Y, Fan Z, Zhou H, Liu C, Xiao Y, Sun J, Li Y, Xiang P, Liu Q. Immunomodulation effects of mesenchymal stromal cells on acute graft-versus-host disease after hematopoietic stem cell transplantation. *Biology of Blood and Marrow Transplantation.* 2015; 21 (1): 97–104.

7. Soldini D, Moreno E, Martin V, Gratwohl A, Marone C, Mazzucchelli L. BM-derived cells randomly contribute to neoplastic and non-neoplastic epithelial tissues at low rates. *Bone marrow transplantation.* 2008; 42 (11): 749–755.

8. Chang AI, Schwertschko AH, Nolte JA, Wu J. Involvement of mesenchymal stem cells in cancer progression and metastases. *Current Cancer Drug Targets.* 2015; 15 (2): 88–98.

© Коллектив авторов, 2019

DOI: 10.24110/0031-403X-2019-98-4-14-22
<https://doi.org/10.24110/0031-403X-2019-98-4-14-22>

Д.В. Прудников, Н.П. Курсанова, Ю.Е. Марейко, Н.В. Минаковская, О.В. Алейникова

РЕЗУЛЬТАТЫ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК ПРИ ОСТРОМ ЛИМФОБЛАСТНОМ ЛЕЙКОЗЕ У ДЕТЕЙ, ПОДРОСТКОВ И МОЛОДЫХ ВЗРОСЛЫХ В РЕСПУБЛИКЕ БЕЛАРУСЬ

«Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии», г. Минск, Республика Беларусь



К эффективным способам терапии детей и подростков с острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ) относится трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК). Цель исследования – анализ исходов пациентов с ОЛЛ, получивших ТГСК в Центре детской онкологии, гематологии и иммунологии Республики Беларусь с 1998 по 2016 гг. Материалы и методы исследования: в период с июня 1998 г. по декабрь 2016 г. 94 пациентам с ОЛЛ после проведения основного этапа лечения в Центре детской онкологии, гематологии и иммунологии была выполнена аллогенная ТГСК (алло-ТГСК). Анализ исходов проводили для пациентов (n=89) с первичным приживлением трансплантата. Результаты: в нашем центре в период 2012–2016 гг. по сравнению с начальным периодом 1998–2001 гг. количество алло-ТГСК для пациентов с

Контактная информация:

Прудников Дмитрий Владимирович – врач-гематолог отделения трансплантации РНЦД ДОГи МЗ РБ
Адрес: Республика Беларусь, 223053, Минский район, д. Боровляны, ул. Фрунзенская, 43
Тел.: (37517) 265-48-51, E-mail: dima1911@mail.ru
Статья поступила 30.05.19, принята к печати 20.07.19.

Contact information:

Prudnikov Dmitry Vladimirovich – hematologist of the Transplantation Department
Address: Republic of Belarus, 223053, Minsk district, Borovlyany village, Frunzenskaya str., 43
Tel.: (37517) 265-48-51, E-mail: dima1911@mail.ru
Received on May 30, 2019, submitted for publication on Jul. 20, 2019.

ОЛЛ увеличилось в 5 раз. Показатели 5-летней общей выживаемости (ОВ) и бессобытийной выживаемости (БСВ) улучшились, достигнув $70,5 \pm 7,5\%$ ($p=0,047$) и $63,2 \pm 7,8\%$ соответственно. Прежде всего это улучшение обусловлено снижением посттрансплантационной летальности с $47,1 \pm 12,7\%$ в 2002–2006 гг. до $7,9 \pm 4,4\%$ в 2012–2016 гг. ($p=0,0069$). При проведении родственных HLA-совместимых ТГСК показатели 5-летней ОВ и БСВ за 2012–2016 гг. достигли $90 \pm 9,5\%$. Заключение: таким образом, следование современным тенденциям развития технологии ТГСК будет способствовать как укреплению полученного опыта, так и дальнейшему улучшению результатов применения ТГСК у детей и подростков с ОЛЛ.

Ключевые слова: острый лимфобластный лейкоз, трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, дети, подростки, исходы.

Цит.: Д.В. Прудников, Н.П. Кирсанова, Ю.Е. Марейко, Н.В. Минаковская, О.В. Алейникова. Результаты трансплантации гемопоэтических стволовых клеток при остром лимфобластном лейкозе у детей, подростков и молодых взрослых в Республике Беларусь. *Педиатрия*. 2019; 98 (4): 14–22.

D.V. Prudnikov, N.P. Kirsanova, Yu.E. Mareika, N.V. Minakovskaya, O.V. Aleinikova

RESULTS OF HEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANTATION IN CHILDREN, ADOLESCENTS AND YOUNG ADULTS WITH ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA IN THE REPUBLIC OF BELARUS

Republican Scientific-Practical Center of Pediatric Oncology, Hematology and Immunology, Minsk, Republic of Belarus

One of effective methods of treating children and adolescents with acute lymphoblastic leukemia (ALL) is hematopoietic stem cell transplantation (HSCT). Objective of the research: to analyze outcomes of patients with ALL who received HSCT in Center of Pediatric Oncology, Hematology and Immunology of the Republic of Belarus from 1998 to 2016. Materials and methods: from June 1998 to December 2016, 94 patients with ALL underwent allogeneic HSCT (allo-HSCT) after the main stage of treatment in the Center for Pediatric Oncology, Hematology and Immunology. Outcomes analysis was performed for patients ($n=89$) with primary engraftment. Results: in the Center in the period of 2012–2016. compared with the initial period of 1998–2001. the number of allo-HSCT for patients with ALL increased by 5 times. Rates of 5-year overall survival (OS) and event-free survival (EFS) improved, reaching $70,5 \pm 7,5\%$ ($p=0,047$) and $63,2 \pm 7,8\%$ respectively. First of all, this improvement is due to a decrease in post-transplantation mortality from $47,1 \pm 12,7\%$ in 2002–2006 to $7,9 \pm 4,4\%$ in 2012–2016 ($p=0,0069$). At conducting related HLA-compatible HSCTs, 5-year OS and EFS rates for 2012–2016 reached $90 \pm 9,5\%$. Conclusion: thus, following current trends in HSCT technology development will help both to strengthen the experience gained and to further improving HSCT results in children and adolescents with ALL.

Keywords: acute lymphoblastic leukemia, hematopoietic stem cell transplantation, children, adolescents, outcomes.

Quote: D.V. Prudnikov, N.P. Kirsanova, Yu.E. Mareika, N.V. Minakovskaya, O.V. Aleinikova. Results of hematopoietic stem cell transplantation in children, adolescents and young adults with acute lymphoblastic leukemia in the Republic of Belarus. *Pediatrics*. 2019; 98 (4): 14–22.

В последнее десятилетие трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) все шире используется при лечении острых лейкозов (ОЛ). Расширяется штат доступных доноров, совершенствуются критерии их подбора, появляются новые компоненты для кондиционирования и возможности их оптимального сочетания в направлении снижения токсических осложнений, совершенствуется сопроводительная терапия после ТГСК.

Благодаря этому улучшаются показатели бессобытийной (БСВ) и общей выживаемости (ОВ) пациентов с ОЛ после ТГСК. Согласно результатам крупного мультицентрового исследования

ALL SCT I BFM 2003, БСВ пациентов с острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ) в морфологической ремиссии, получивших трансплантацию от неродственного совместимого донора, составила 67%, от родственного совместимого донора – 71% [1], 4-летняя частота рецидива – 22 и 24% соответственно.

В более ранних исследованиях 5-летняя БСВ при трансплантации от совместимых неродственных и родственных доноров равнялась 54 и 39% при частоте посттрансплантационных рецидивов 40 и 76% соответственно [2].

Хуже обстоят дела при трансплантации с использованием альтернативных источников

гемопоетических стволовых клеток (ГСК) и трансплантации от гаплоидентичных родственных или несовместимых (менее 9/10 по системе HLA) неродственных доноров. Выживаемость пациентов после ТГСК с использованием пуповинной крови описана на уровне 45% при частоте рецидивов 31%, 3-летняя БСВ при гаплоидентичных трансплантациях – 45,7%, в то время как в публикациях последнего пятилетия 5-летняя безрецидивная выживаемость (БРВ) описана на уровне 71% [3–5]. БСВ при трансплантации от несовместимых неродственных доноров (менее 9/10 по системе HLA) составляет 30% [6].

Принципы терапии подростков (15–20 лет) и молодых взрослых (21–39 лет) в последнем десятилетии претерпевают изменения. При применении «детских» протоколов лечения у данных категорий пациентов БСВ достигает 65–70% в сравнении с 35–50% после терапии по программам взрослых пациентов [7, 8]. Согласно мета-анализу, проведенному израильской группой гематологов, в этой когорте пациентов при использовании детских программ частота достижения полной ремиссии больше (относительный риск [ОР] 1,05, 1,01–1,1), а рецидивов меньше (ОР 0,51, 0,39–0,66) [9].

Таким образом, результаты аллогенных ТГСК (алло-ТГСК) пациентам детского и подросткового возраста, молодым взрослым (до 30 лет) с ОЛЛ со временем улучшаются.

Целью нашего исследования явился анализ исходов пациентов с ОЛЛ, получивших ТГСК в Центре детской онкологии, гематологии и иммунологии Республики Беларусь с 1998 по 2016 гг.

Материалы и методы исследования

В период с июня 1998 г. по декабрь 2016 г. 94 пациентам с ОЛЛ после проведения основного этапа лечения в Центре детской онкологии, гематологии и иммунологии была выполнена алло-ТГСК. Приживление лейкоцитарного (нейтрофильного) и тромбоцитарного ростков фиксировали в соответствии с критериями EBMT (European Society for Blood and Marrow Transplantation) [10]. 5 пациентов имели первичное неприживление трансплантата. Из них двое умерли от инфекционных осложнений, не достигнув приживления, для трех зафиксировано восстановление собственного гемопоэза (донорский химеризм 0%). В течение года после аутовосстановления двое умерли (1 – рецидив, 1 – вторая опухоль), один пациент после аутовосстановления жив в течение более 10 лет. Анализ исходов проводили для пациентов (n=89) с первичным приживлением трансплантата. 88 больных (99%) получили ТГСК в состоянии ремиссии, из них в первой ремиссии – 24 пациента (27%), во второй – 48 (54%), в третьей и более – 16 (18%). Один пациент получил ТГСК вне ремиссии ввиду резистентности к стандартной проводимой химиотерапии (ХТ).

Обязательным условием проведения ТГСК являлось наличие письменного информирован-

ного согласия родителей или самих пациентов на процедуру (операцию).

Выбор донора и совместимость по HLA

Доноров для проведения трансплантации подбирали в соответствии с совместимостью по системе HLA-антигенов (human leukocyte antigen). Исследовали 5 пар аллелей основных антигенов (I класс: A, B, Cw и II класс: DRB1, DQB1). HLA-типирование выполняли методом секвенирования ДНК по высокому разрешению. Совместимым (HLA 10/10) считали донора, у которого были определены совпадения (4 локусов на аллель) (n=72, 81%). Донор с совместимостью HLA 9/10 определен нами как частично несовместимый (n=13, 15%), и проведение ТГСК от такого донора допускали в случае отсутствия совместимого донора. В первую очередь трансплантацию проводили от родственного совместимого донора (МСД). В случае отсутствия МСД проводили поиск неродственного донора (МД). Источником ГСК в 60 (67%) случаях послужил костный мозг (КМ), в 28 (31%) – периферическая кровь (ПК), в одном (2%) – пуповинная кровь. Гаплоидентичные алло-ТГСК выполняли с манипуляцией трансплантата TCR $\alpha\beta$ + / CD19+ деплеция (n=3) или CD3 / CD19 деплеция (n=1).

Кондиционирование, профилактика реакции «трансплантат против хозяина»

Все пациенты получили миелоаблативные режимы кондиционирования, 65 (73%) – согласно международному протоколу ALLSCTI-BFM2003 (2007) (табл. 1). 56 пациентов (63%) в составе режима кондиционирования получили тотальное облучение тела (TOT).

Профилактику реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ) проводили в зависимости от типа донора и источника ГСК. Серотерапия включала анти-тимоцитарный глобулин (дни -3, -2, -1) в случае трансплантации от неродственного или гаплоидентичного донора. Ингибиторы кальциневрина (такролимус) или циклоспорин А с дня -1 с контролем уровня в сыворотке крови получали все реципиенты. Короткий курс метотрексата (дни +1, +3, +6) проводили пациентам при использовании ГСК из ПК и/или при трансплантации от неродственного донора. Двум пациентам в качестве второго иммуносупрессирующего агента назначали микофенолата мофетил, одному – метилпреднизолон.

Диагноз РТПХ устанавливали на основе клинических данных, стадирование острой и хронической РТПХ проводили в соответствии с Glucksberg и NIH критериями соответственно [11–13].

Статистический анализ. При анализе исходов после ТГСК у пациентов с ОЛЛ оценивали ОБ, БСВ, кумулятивную частоту рецидива (КЧР) и кумулятивную частоту смерти (КЧС). БСВ определена как выживаемость без рецидива, отторжения и смерти. КЧС определена как смерть после трансплантации в полной ремиссии без предшествующего после ТГСК рецидива. Расчет показателей выживаемости, кумулятивной частоты с учетом конкурирующих рисков и сравнение данных проводили с использованием программного обеспечения R-statistica 3.3.0. Сравнение показателей выполняли с помощью «Grey» теста при анализе КЧР и КЧС, рассчитанных методом конкурирующих рисков [14, 15]. БСВ и ОБ рассчитывали мето-

Режимы кондиционирования

Диагноз	Количество пациентов	Режим кондиционирования
ОЛЛ	89	По 2006 г. (протокол «Другой») Bu16/ARA-C18/Mel140/±ATG TBI12Cy/ARA-C18/Mel140 Bu16/TT10/Cyclo150/±ATG Bu16/Cyclo120/ Mel140/±ATG Bu16/Cyclo/±Vp/±ATG С 2007 г. (протокол ALLSCTI-BFM 2003 (2007)) MSD TBI12Cy/Vp60 (>24 m) Bu16/Vp40/Cyclo120 (<24 m) MUD Bu16/Vp40/Cyclo120/ATGFr60 (<24 m) TBI12Cy/Vp60/ATG Fr60 (>24 m) Для пациентов с t (4;11) MSD Bu16/Cyclo120/Mel140 (<24 m) MUD Bu16/Cyclo120/Mel140 (>24 m) ГаплоТГСК TBI12Cy/Flu160/Vp40/ATG Fr40 (ATG Gen7,5) TT10/Flu150/Mel140/OKT3 Treo42/Flu150/Mel140/ATG Fr40

TBI – Total Body Irradiation, Vp – Vepesid (Etoposide), Bu – Busulfan, Cyclo – Cyclophosphamide, FLU – Fludarabine, ATG – Anti-Thymocyte Globulin (Fr – Fresenius, Gen – Genzyme), TT – Thiotepa, Mel – Melphalan, Treo – Treosulfan, ARA-C – Cytarabine, MSD-match sibling donor, MUD – match unrelated donor, MMD – mismatch donor.

дом Kaplan–Meier. Различия в выживаемости оценивали с помощью «log-rank» теста [16]. Статистически значимыми приняты различия при $p < 0,05$.

Результаты

Из 89 проанализированных пациентов 50 (56%) были мужского и 39 (44%) – женского пола. Медиана возраста реципиентов на момент трансплантации составила 11,1 (2,1–32,8) лет. 52 (58%) реципиента находились в возрасте <14 лет, 37 (42%) – ≥14 лет, причем возраст 22 (59%) из 37 составил ≥18 лет.

Молекулярно-генетические онкомаркеры были найдены у 28 пациентов (31%). В 17 (19%) случаях выявлен химерный онкоген *BCR/ABL*, в 7 (8%) – реарранжировки гена *MLL*, из них у 6 пациентов – *MLL/AF4*, у 1 – *MLL/ENL*. Другие химерные онкогены *E2A/PBX1*, *TEL/AML*, *SIL/TAL1* встречались реже – в 1–2% случаев. Характеристика пациентов представлена в табл. 2.

Среди 89 включенных в анализ пациентов у 23 (26%) развились рецидивы. Медиана времени возникновения рецидива после алло-ТГСК составила 263 дня (54–1202 дня). Медиана времени наблюдения составила 2,77 года (0,14–20,3 года). На момент проведения анализа 49 (55%) реципиентов ГСК живы, умерли 38 (43%), двое (2%) потеряны из-под наблюдения.

Первые трансплантации были проведены в середине 1998 г. Мы проанализировали трансплантационную активность по периодам: 2002–2006 гг., 2007–2011 гг. и 2012–2016 гг. Период конца 90-х годов – начала 2000-х (1998–2001 гг.) знаменовался отработкой методики трансплантации в нашем Центре и включает только 7

пациентов с ОЛЛ (8%), 6 из которых получили трансплантацию от МСД. Тем не менее, 5-летняя ОВ и БСВ за этот период составили 57,1±18,7%.

Как видно на рис. 1, в каждый следующий после 2001 г. 5-летний период (2002–2006 гг., 2007–2011 гг., 2012–2016 гг.) увеличивалось количество пациентов с ОЛЛ, которым были проведены алло-ТГСК: 17 (19%), 27 (30%) и 38 (43%) соответственно.

Нами были проведены анализ 5-летней выживаемости (ОВ и БСВ) и оценка 5-летней КЧР и КЧС в зависимости от рассматриваемых периодов начиная с 2002 г.

Общая и бессобытийная выживаемость

ОВ пациентов с ОЛЛ в анализируемые периоды увеличилась с 41,2±11,9% в 2002–2006 гг. до 51,9±9,6% в 2007–2011 гг. и составила 70,5±7,5% в 2012–2016 гг. ($p=0,0477$). БСВ улучшилась с 41,2±11,9 до 44,4±9,6 и 63,2±7,8% соответственно (рис. 2).

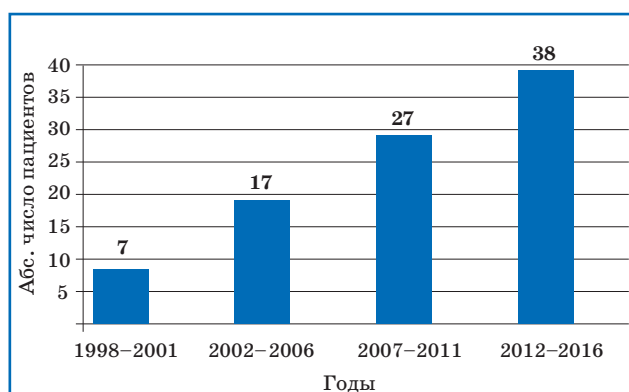


Рис. 1. Динамика трансплантационной активности при ОЛЛ по анализируемым временным периодам.

Характеристика пациентов

Показатели	n	%
Пациенты с ОЛЛ	89	100
Возраст, годы:		
<14	52	58
≥14 (≥18)	37 (22)	42 (59)
Пол:		
мужской	50	56
женский	39	44
Донор:		
сibling	34	38
неродственный	51	57
родственный гаплоидентичный	4	5
Статус ремиссии:		
первая (CR1)	24	27
вторая (CR2)	48	54
более двух (CR>2)	16	18
отсутствие ремиссии (NR)	1	1
Источник стволовых клеток:		
костный мозг	60	67
периферическая стволовая клетка	28	32
пуговичная кровь	1	1
Кондиционирование (протокол):		
ALLSCTI-BFM 2003 (2007)	65	73
«другой» (табл. 1)	24	27
Кондиционирование (TOT):		
TOT	56	63
без TOT	33	37
Молекулярно-генетические маркеры:	28	31
<i>BCR/ABL</i> , t (9:22)	17	19
<i>E2A/PBX1</i> , t (1:19)	2	2
<i>TEL/AML</i> , t (12:21)	1	1
<i>SIL/TAL1</i> , del(1)p(32)	1	1
<i>AF4/MLL</i> , t (4:11)	6	7
<i>ENL/MLL</i> , t (19:11)	1	1
Рецидивы после ТГСК (до года)	23 (16)	26 (70)

Кумулятивная частота рецидива и смерти после ТГСК

Улучшение показателей ОВ и БСВ обусловлено главным образом снижением смертности от токсических и/или инфекционных осложнений (рис. 3). Так, в 2002–2006 гг. КЧС составила 41,2±12,5%, за следующий 5-летний период 2007–2011 гг. – 25,9±8,7%, а в 2012–2016 гг. – 7,9±4,4% (p=0,0069).

Рецидивы остаются основной проблемой после алло-ТГСК (рис. 3). КЧР составила 17,6±9,7, 29,6±9 и 26,3±7,3% соответственно рассматриваемым периодам (p=0,6825).

Структура трансплантационной активности и исходы пациентов в зависимости от типа донора ГСК

Структура проведенных алло-ТГСК в зависимости от типа донора изменилась к периоду 2012–2016 гг. Количество трансплантаций от МД возросло до 66% относительно 26% ТГСК от МСД. С 2007 г. в Центре выполняются гаплоидентичные ТГСК (табл. 3).

В зависимости от типа донора ГСК (МСД против МД) мы не наблюдали разницы ни в отношении 5-летней ОВ и БСВ, ни по частоте рецидива и КЧС для этих пациентов. 5-летняя ОВ пациентов, полу-

чивших трансплантацию от МСД и МД, с 1998 по 2016 гг. составила 64,2±8,3 и 55,3±7,2%, 5-летняя БСВ – 58,1±8,6 и 52,9±7% соответственно. КЧР равна 24±7,6 и 25,5±6,2%, КЧС – 17,9±6,8 и 19,6±5,6% соответственно. Показатели выживаемости для пациентов, получивших трансплантацию от гаплоидентичного донора, до 2016 г. выглядят значительно хуже (рис. 4).

5-летняя ОВ и БСВ пациентов (n=10), получивших трансплантацию в 2012–2016 гг. от МСД в статусе ремиссии, составила 90±9,5%, от МД (n=24) – 69,9±9,6 и 62,5±9,9% соответственно (рис. 5). 5-летняя КЧР при трансплантации ГСК от МД за последний исследуемый период составила 29,2±9,5%, КЧС – 4,2±4,2%. Среди реципиентов ГСК, трансплантация которым была проведена от МСД за соответствующий период, рецидивов выявлено не было. 5-летняя КЧС для них составила 10±10%. Напротив, за предыдущий период 2007–2011 гг. 5-летняя КЧР для реципиентов МСД составила 63,6±16,2%, а в случае трансплантации от МД – всего 6,7±6,7% (p=0,0018).

Обсуждение

В нашей работе мы проанализировали исходы пациентов с ОЛЛ, получивших транспланта-

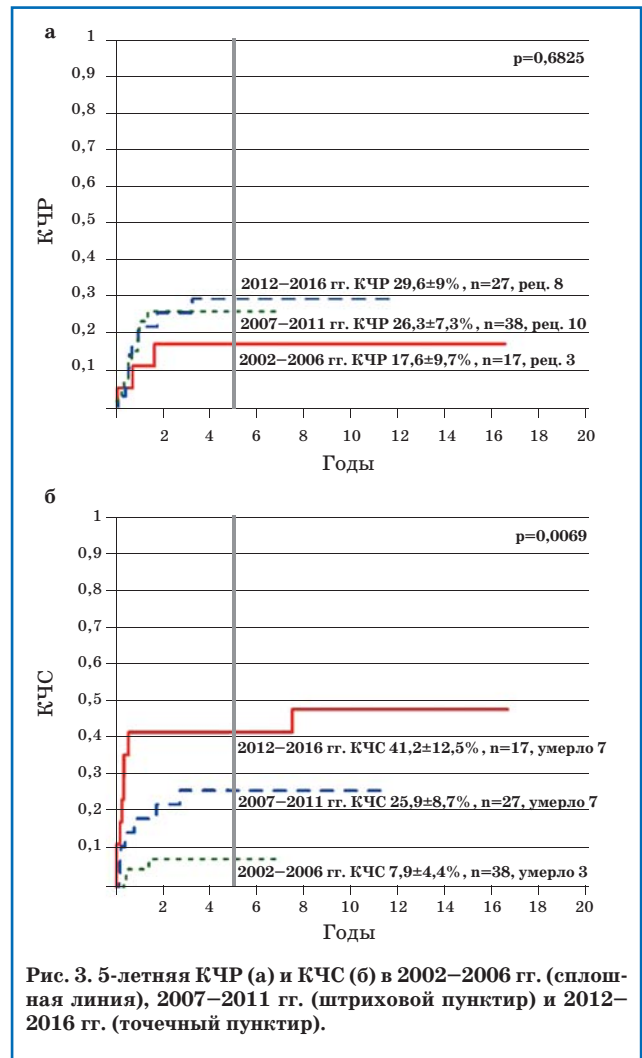
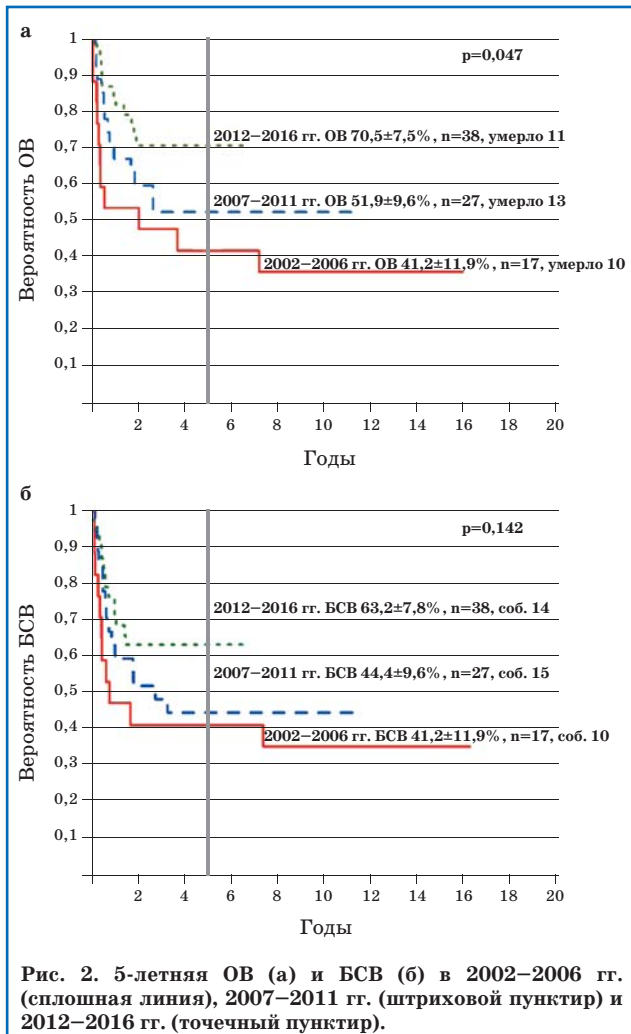


Таблица 3

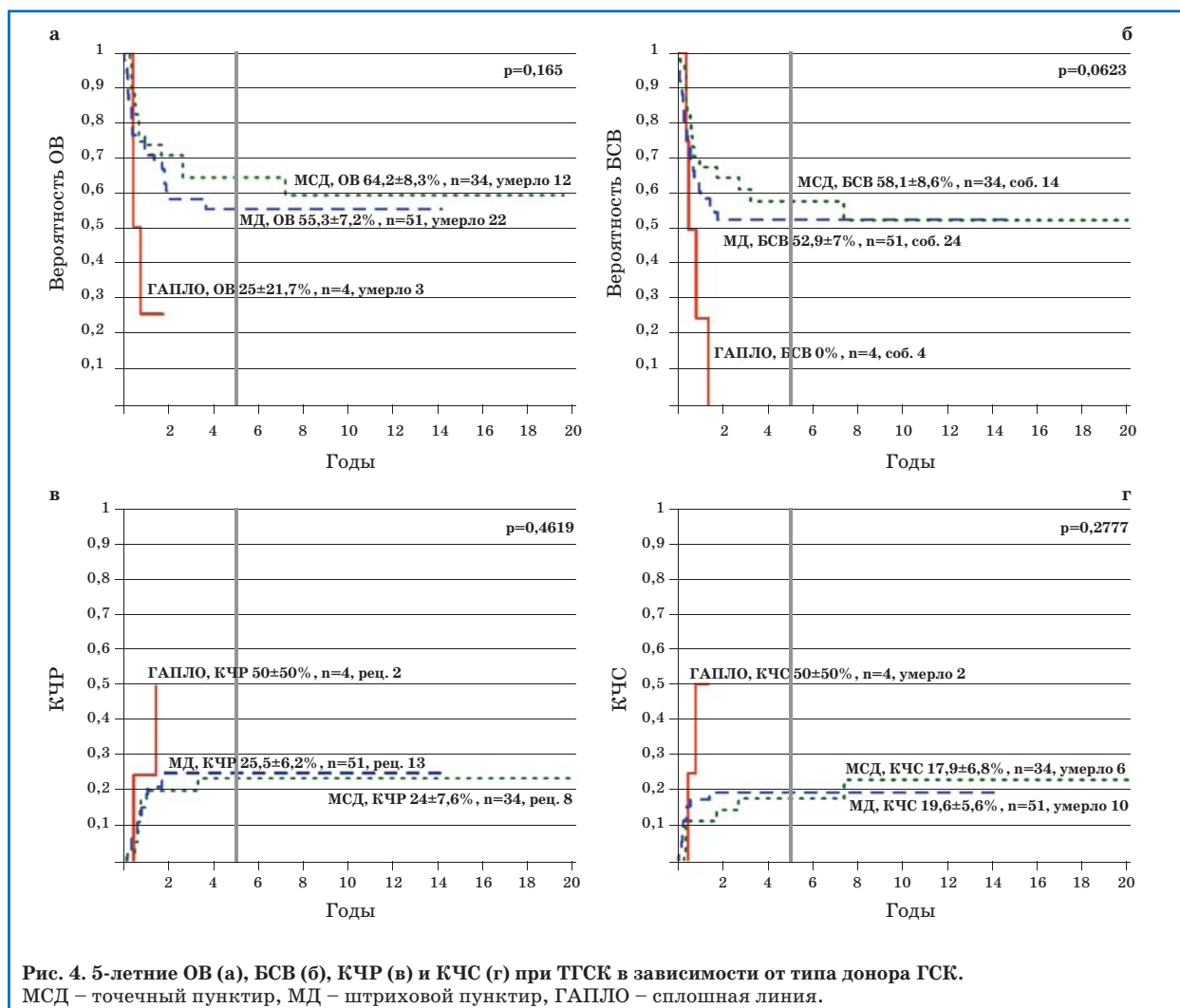
Варианты ТГСК, проведенные больным, включенным в исследование

Анализируемый период	Родственные совместимые ТГСК		Неродственные совместимые ТГСК		Гаплоидентичные ТГСК		Всего	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
1998–2001 гг.	6	86	1	14	–	–	7	100
2002–2006 гг.	7	41	10	59	–	–	17	100
2007–2011 гг.	11	41	15	55	1	4	27	100
2012–2016 гг.	10	26	25	66	3	8	38	100

цию в Центре детской онкологии, гематологии и иммунологии Республики Беларусь с 1998 по 2016 гг.

Расширение показаний для пациентов с ОЛЛ, нуждающихся в алло-ТГСК, с течением времени привело к увеличению количества трансплантаций в 5 раз с момента проведения первых трансплантаций в конце 90-х годов XX столетия к периоду 2012–2016 гг. Более половины всех трансплантаций пациентам с ОЛЛ стали проводиться от неродственных совместимых доноров (66%), а при их отсутствии или в случае ограниченного тайминга мы начали проводить гаплоидентичные трансплантации. И хотя опыт проведения гаплоидентичных трансплантаций пока невелик для нашего центра и, в частности, для пациентов с ОЛЛ, 5-летняя ОВ и БСВ за период 2012–2016 гг. составила

$70,5 \pm 7,5\%$ и $63,2 \pm 7,8\%$ соответственно вне зависимости от донора, увеличившись в сравнение с предшествующими 5-летними периодами 2002–2006 гг. и 2007–2011 гг., а в случае трансплантации от совместимого родственного или неродственного донора ОВ и БСВ составили $81,8 \pm 7$ и $77,1 \pm 7,3\%$ соответственно [17]. Полученные результаты ОВ и БСВ сопоставимы с таковыми, приведенными в литературе [1, 19]. Улучшение показателей выживаемости обусловлено прежде всего снижением посттрансплантационной летальности ввиду скоординированных, преемственных действий сотрудников центра, улучшения качества сопроводительной терапии за счет своевременного назначения антибактериальной и/или противогрибковой терапии, профилактики и мониторинга вирусных инфекций (прежде всего герпесвирусов), наличия постоянного



мониторинга за пациентами после аллогенной трансплантации, как на ранних этапах в условиях боксированного отделения трансплантации, так и в условиях стационарных онкогематологических отделений, поликлинического и отделения дневного пребывания в периоде после восстановления. К улучшению результатов привело и то обстоятельство, что с 2007 г. в нашем центре, в соответствии с международным исследовательским протоколом ALLSCTIBFM2003 (2007), было приведено к единому стандарту кондиционирование для пациентов с ОЛЛ. Благодаря этому улучшилась БСВ до $62,1 \pm 6,9\%$ на кондиционировании ТОТ/Этопозид против $36,2 \pm 7,9\%$ при использовании других режимов кондиционирования ($p=0,0165$), при этом КЧС снизилась с $34,9 \pm 8$ до $12,4 \pm 4,9\%$ ($p=0,0148$) (неопубликованные данные). Для контроля функционирования трансплантата и развития рецидива с 2011 г. стали учитывать значения минимальной остаточной болезни в пред- и посттрансплантационном периоде, проводить мониторинг посттрансплантационного химеризма методом ПЦР [18]. Важен и процесс постоянного обучения сотрудников отделения трансплантации через использование опыта ведущих трансплантационных центров, в ходе посещения международных конференций, участия в мультицентровых исследованиях.

ОВ и БСВ при проведении ТГСК с использованием МСД за период 2012–2016 гг. достигли $90 \pm 9,5\%$ при отсутствии рецидивов за этот период. КЧР получивших трансплантацию от МД в 2012–2016 гг. пациентов с ОЛЛ составила $29,2 \pm 9,5\%$ ($p=0,0618$). За предыдущий период 2007–2011 гг. 5-летняя КЧР для реципиентов МСД составила $63,6 \pm 16,2\%$, а в случае трансплантации от МД – всего $6,7 \pm 6,7\%$ ($p=0,0018$), что и отразилось на ОВ и БСВ в зависимости от типа донора за соответствующие периоды. За весь период трансплантационной активности и наблюдения за пациентами с ОЛЛ мы не отмечаем различий ни в показателях ОВ и БСВ в зависимости от МД или МСД, ни по частоте рецидивов и КЧС. Shahrzad Bakhtiar и соавт. из университетской клиники Франкфурта, приводя собственные результаты трансплантаций пациентам с ОЛЛ с 2005 по 2016 гг., описывают показатели общей 4-летней выживаемости на уровне 75% вне зависимости от донора (МД, МСД или гапло). БСВ при этом находится на уровне 70% для пациентов, получивших трансплантацию от МД, и 56–58% при трансплантации от МСД или гаплоидентичного донора. Частота рецидива среди пациентов, получивших трансплантацию от МСД и гаплоидентичного донора, значимо выше (42–44%) в сравнении с реципиентами, получившими ТГСК от МД (15%, $p=0,02$) [19].

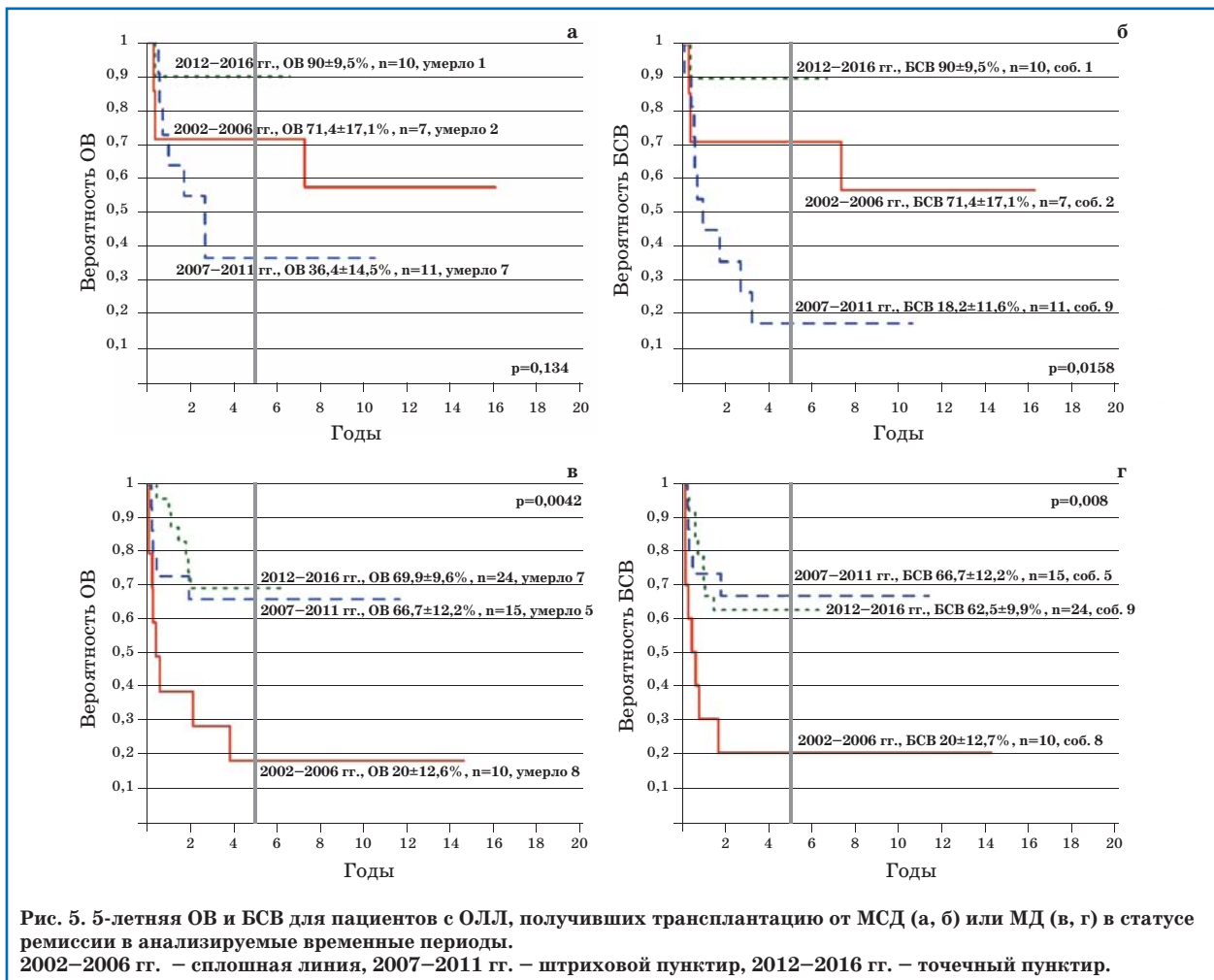


Рис. 5. 5-летняя ОВ и БСВ для пациентов с ОЛЛ, получивших трансплантацию от МСД (а, б) или МД (в, г) в статусе ремиссии в анализируемые временные периоды. 2002–2006 гг. – сплошная линия, 2007–2011 гг. – штриховой пунктир, 2012–2016 гг. – точечный пунктир.

Заключение

Таким образом, количество аллогенных трансплантаций для пациентов с ОЛЛ в динамике выросло, увеличившись в 5 раз к периоду 2012–2016 гг., по сравнению с начальным периодом 1998–2001 гг., при этом показатели ОВ и БСВ улучшились, достигнув $70,5 \pm 7,5$ и $63,2 \pm 7,8\%$ соответственно. Улучшение выживаемости в 2012–2016 гг. обусловлено главным образом снижением посттрансплантационной летальности от причин, не связанных с рецидивом. Количество рецидивов не меняется в зависимости от анализируемых временных периодов, оставаясь главной причиной неудачи после алло-ТГСК. Анализируя исходы после алло-ТГСК при ОЛЛ в зависимости от донора ГСК за весь период наблюдения, мы не отмечаем разницы ни

в отношении ОВ и БСВ при трансплантации от родственного и неродственного совместимого донора, ни по частоте рецидива и посттрансплантационной безрецидивной летальности для этих пациентов. В то же время за период 2012–2016 гг. ОВ и БСВ при проведении ТГСК с использованием МСД достигли $90 \pm 9,5\%$ при отсутствии рецидивов в этой когорте пациентов.

Источник финансирования: не указан.

Конфликт интересов: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Prudnikov D.V. 0000-0002-7899-3773

Kirsanova N.P. 0000-0002-3193-4864

Mareika Yu.E. 0000-0003-4172-9466

Minakovskaya N.V. 0000-0003-4814-804X

Aleinikova O.V. 0000-0003-0143-1921

Литература

1. Peters C, Schrappe M, von Stackelberg A, Schrauder A, Bader P, Ebell W, Lang P, Sykora KW, Schrum J, Kremens B, Ehlert K, Albert MH, Meisel R, Matthes-Martin S, Gungor T, Holter W, Strahm B, Gruhn B, Schulz A, Woessmann W, Poetschger U, Zimmermann M, Klingebiel T. Stem-Cell Transplantation in Children with Acute Lymphoblastic Leukemia: A Prospective International Multicenter Trial Comparing Sibling Donors with Matched Unrelated Donors-The ALL-SCT-BFM-2003 Trial. *Journal of Clinical Oncology*. 2015; 33 (11): 1265–1275.

2. Saarinen-Pihkala UM, Gustafsson G, Ringden O, Heilmann C, Glomstein A, Lönnerholm G, Abrahamsson J, Bekassy AN, Schroeder H, Mellander L; Nordic Society of Pediatric Hematology and Oncology. No disadvantage in outcome of using matched unrelated donors as compared with matched

sibling donors for bone marrow transplantation in children with acute lymphoblastic leukemia in second remission. *Journal of Clinical Oncology*. 2001; 19 (14): 3406–3414.

3. Ruggeri A, Volt F, Locatelli F, Michel G, Diaz de Heredia C, Abecasis M, Zecca M, Vora A, Yakouben K, O'Brien TA, Giardino S, Cornish J, Rocha V, Peters C, Bader P, Gluckman E, Dalle JH. Unrelated Cord Blood Transplantation for Acute Leukemia Diagnosed in the First Year of Life: Outcomes and Risk Factor Analysis. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2017; 23 (1): 96–102.

4. Lang P, Teltschik HM, Feuchtinger T, Müller I, Pfeiffer M, Schumm M, Ebinger M, Schwarze CP, Gruhn B, Schrauder A, Albert MH, Greil J, Urban C, Handgretinger R. Transplantation of CD3/CD19 depleted allografts from haploidentical family

donors in paediatric leukaemia. *British Journal of Haematology*. 2014; 165 (5): 688–698.

5. Locatelli F, Merli P, Pagliara D, Li Pira G, Falco M, Pende D, Rondelli R, Lucarelli B, Brescia LP, Masetti R, Milano GM, Bertaina V, Algeri M, Pinto RM, Strocchio L, Meazza R, Grapulin L, Handgretinger R, Moretta A, Bertaina A, Moretta L. Outcome of children with acute leukemia given HLA haploidentical HSCT after $\alpha\beta$ T-cell and B-cell depletion. *Blood*. 2017; 130 (5): 677–685.

6. Peters C. Multicenter Therapy Study Allogeneic Stem Cell Transplantation in Children and Adolescents with Acute Lymphoblastic Leukaemia. *International Therapy Protocol ALL SCTped 2012 FORUM*, 2015; Version 3.0.

7. Boissel N, Auclerc MF, Lhéritier V, Perel Y, Thomas X, Leblanc T, Rousselot P, Cayuela JM, Gabert J, Fegueux N, Pigué C, Huguet-Rigal F, Berthou C, Boiron JM, Pautas C, Michel G, Fièrè D, Leverger G, Dombret H, Baruchel A. Should adolescents with acute lymphoblastic leukemia be treated as old children or young adults? Comparison of the French FRALLE-93 and LALL-94 trials. *Journal of Clinical Oncology*. 2003; 21 (5): 774–780.

8. Ribera JM, Ribera J, Genescà E. Treatment of Adolescent and Young Adults with Acute Lymphoblastic Leukemia. *Mediterranean Journal of Hematology and Infectious Diseases*. 2014; 6 (1): e2014052.

9. Ram R, Wolach O, Vidal L, Gafter-Gvili A, Shpilberg O, Raanani P. Adolescents and young adults with acute lymphoblastic leukemia have a better outcome when treated with pediatric-inspired regimens: Systematic review and meta-analysis. *American Journal of Hematology*. 2012; 87 (5): 472–478.

10. Apperley J, Carreras E, Gluckman E, Gratwohl A, Masszi T, eds. *The EBMT Handbook. Hematopoietic Stem Cell Transplantation*. 2012: 592.

11. Przepiorka D, Weisdorf D, Martin P, Klingemann HG, Beatty P, Hows J, Thomas ED. 1994 Consensus Conference on Acute GVHD Grading, Bone Marrow Transplantation. 1995; 15 (6): 825–828.

12. Glucksberg H, Storb R, Fefer A, Buckner CD, Neiman PE, Clift RA, Lerner KG, Thomas ED. Clinical manifestations of graft-versus-host disease in human recipients of marrow from HL-A-matched sibling donors. *Transplantation*. 1974; 18 (4): 295–304.

13. Carpenter PA, Kitko CL, Elad S, Flowers ME, Gea-Banacloche JC, Halter JP, Hoodin F, Johnston L, Lawitschka A, McDonald GB, Opipari AW, Savani BN, Schultz KR, Smith SR, Syrjala KL, Treister N, Vogelsang GB, Williams KM, Pavletic SZ, Martin PJ, Lee SJ, Couriel DR. National Institutes of Health Consensus Development Project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: V. The 2014 Ancillary Therapy and Supportive Care Working Group Report. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2015; 21 (7): 1167–1187.

14. Gooley T, Leisenring W, Crowley J, Storer B. Estimation of failure probabilities in the presence of competing risks: new representations of old estimators. *Statistics in Medicine*. 1999; 18 (6): 695–706.

15. Gray R. A class of K-sample tests for comparing the cumulative incidence of a competing risk. *The Annals of Statistics*. 1998; 16 (3): 1140–1154.

16. Kaplan E, Meier P. Nonparametric Estimation from Incomplete Observations. *Journal of the American Statistical Association*. 1958; 53 (282): 457–481.

17. Minakovskaya N, Mareika Yu, Prudnikau D, Kirsanova N, Alexeichik A, Hushchyna L, Kachan G, Isaikina Ya, Aleinikova O. Hematopoietic stem cell transplantation in children and young adults in the Republic of Belarus. *Hematology. Transfusiology. Eastern Europe*. 2017; 3 (3): 472–478.

18. Lavrinenko VA, Meleshko AN, Lutskovich DV, Mareiko YE, Prudnikov DV, Belevtsev MV, Aleynikova OV, Barkhatov IM, Afanasyev BV. Minimal residual disease monitoring by RQPCR of Ig/TCR rearrangements: an effective method to predict relapse in children with acute lymphoblastic leukemia after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Cellular Therapy and Transplantation*. 2018; 7 (4): 47–60.

19. Bakhtiar S, Salzmann-Manrique E, Hutter M, Krenn T, Duerken M, Faber J, Reinhard H, Kreyenberg H, Huenecke S, Cappel C, Bremm M, Pfirrmann V, Merker M, Barnbrock A, Schöning S, Willasch AM, Rettinger E, Soerensen J, Klingebiel TE, Jarisch A, Bader P. AlloHSCT in paediatric ALL and AML in complete remission: improvement over time impacted by accreditation? *Bone Marrow Transplantation*. 2019; 54 (5): 737–745.

© Коллектив авторов, 2019

DOI: 10.24110/0031-403X-2019-98-4-22-31
<https://doi.org/10.24110/0031-403X-2019-98-4-22-31>

Д.В. Шевцов, Д.Ю. Качанов, С.Б. Бабаханова, К.И. Киргизов, Г.М. Муфтахова,
 А.М. Сулейманова, Е.Е. Курникова, М.В. Телешова, А.М. Митрофанова,
 В.Ю. Рощин, С.Р. Варфоломеева

ПРИМЕНЕНИЕ ВЫСОКОДОЗНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ С ПОСЛЕДУЮЩЕЙ АУТОЛОГИЧНОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИЕЙ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК У ПАЦИЕНТОВ С ЭКСТРАКРАНИАЛЬНЫМИ ГЕРМИНОГЕННО-КЛЕТОЧНЫМИ ОПУХОЛЯМИ

ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева МЗ РФ, Москва, РФ

Контактная информация:

Шевцов Денис Валерьевич – врач детский онколог отделения клинической онкологии ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» МЗ РФ
 Адрес: Россия, 117997, г. Москва, ул. Саморы Машела, 1
 Тел.: (495) 287-65-70,
 E-mail: denis.shevtsov86@gmail.com
 Статья поступила 3.06.19, принята к печати 20.07.19.

Contact Information:

Shevtsov Denis Valerievich – pediatric oncologist, Department of Clinical Oncology, National Scientific-Practical Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology n.a. D. Rogachev
 Address: Russia, 117997, Moscow, SPS-7, Samory Mashela str., 1
 Tel.: (495) 287-65-70,
 E-mail: denis.shevtsov86@gmail.com
 Received on Jun. 3, 2019, submitted for publication on Jul. 20, 2019.